

Trastornos de la interacción cerebro-intestino (trastornos funcionales digestivos): neuromoduladores en la práctica clínica (parte II)

Disorders of Brain-Gut Interaction (Functional Gastrointestinal Disorders): Neuromodulators in Clinical Practice (Part II)

David Benigno Páramo-Hernández,¹  Luis Fernando Pineda-Ovalle,^{2*}  Laura Marcela Moya-Valenzuela,³ 
Alejandro Concha-Mejía,⁴  Juan David Páramo-Díaz,⁵ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Páramo-Hernández DB, Pineda-Ovalle LF, Moya-Valenzuela LM, Concha-Mejía A, Páramo-Díaz JD. Trastornos de la interacción cerebro-intestino (trastornos funcionales digestivos): neuromoduladores en la práctica clínica (parte II). *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2024;39(3):302-309. <https://doi.org/10.22516/25007440.1133>

¹ Gastroenterólogo y epidemiólogo clínico, Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Epidemiología, Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Director, GutMedica. Bogotá, Colombia.

³ Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Gastroenteróloga, Medicali, Clínica de la Colina y Gut Médica, Instituto de Salud Digestiva. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico y cirujano, especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Epidemiología. Jefe de gastroenterología, Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁵ Psiquiatra General. Profesor instructor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Luis Fernando Pineda-Ovalle. lfpinovalle@gmail.com

Fecha recibido: 30/08/2023

Fecha aceptado: 03/04/2024



Resumen

Introducción: este artículo continúa la revisión de los neuromoduladores utilizados en la práctica clínica y su papel en el tratamiento de los diferentes trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI), en particular los gástricos, intestinales y anales. **Materiales y métodos:** el grupo de trabajo revisó las patologías más frecuentes y los medicamentos según la bibliografía más reciente, y de acuerdo con la mejor evidencia clínica en cada caso. **Resultados:** debido a la diversidad de trastornos, tipos de estudios y opciones terapéuticas, se decidió presentar aquellas evidencias con los mejores resultados para cada caso, en los que se determinaron las dosis utilizadas, sus resultados y efectos colaterales. **Conclusiones:** se presenta la mejor evidencia disponible de los medicamentos utilizados en cada TICI; al finalizar se presenta una tabla en la que se resaltan para cada condición clínica los medicamentos más utilizados, sus dosis y sus efectos gastrointestinales, y en otra tabla, los efectos secundarios más importantes. Dado que la evidencia disponible no resulta definitiva, se requiere para cada condición más ensayos clínicos controlados que puedan confirmar la efectividad y seguridad de estos.

Palabras clave

Trastornos del sistema digestivo, neurotransmisores, antidepresivos.

Abstract

Introduction: This article continues the review of neuromodulators used in clinical practice and their role in treating various disorders of brain-gut interaction (DGBI), particularly gastric, intestinal, and anal disorders. **Materials and Methods:** The working group reviewed the most common pathologies and medications according to the latest literature and the best clinical evidence in each case. **Results:** Due to the diversity of disorders, study types, and therapeutic options, the decision was made to present the evidence with the best outcomes for each case, including the doses used, their results, and side effects. **Conclusions:** The best available evidence of medications used for each DGBI is presented. At the end, a table highlights the most commonly used drugs, their doses, and gastrointestinal effects for each clinical condition, along with another table listing the most important side effects. Since the available evidence is not definitive, more controlled clinical trials are needed for each condition to confirm the effectiveness and safety of these treatments.

Keywords

Digestive system disorders, neurotransmitters, antidepressants.

INTRODUCCIÓN

Este artículo continúa la revisión de los neuromoduladores utilizados en la práctica clínica y su papel en el tratamiento de los diferentes trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI), en particular los gástricos, intestinales y anales.

DISPEPSIA FUNCIONAL

Al tener un diagnóstico confirmatorio de dispepsia funcional⁽¹⁻³⁾, se debe dar tratamiento con inhibidores de secreción de ácido (inhibidores de la bomba de protones [IBP]), antagonistas de los receptores H₂ y bloqueantes de ácido competitivos con potasio (PCAB), y agentes procinéticos (inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas de receptores de dopamina y agonistas de los receptores de serotonina)^(1,2). Si no hay mejoría, se debe considerar el uso de neuromoduladores como segunda línea de tratamiento⁽²⁾ y se recomiendan en pacientes que no responden a la supresión ácida y a la erradicación de *Helicobacter pylori* según las guías británicas y estadounidenses debido a que tienen propiedades moduladoras del dolor en varios niveles del eje intestino-cerebro^(4,5). Su eficacia puede estar relacionada con la alta relación entre la dispepsia funcional y patologías psiquiátricas como ansiedad y depresión, al tener impacto en el eje cerebro-intestino.

Se ha estudiado su eficacia en antidepresivos tricíclicos (ATC), los cuales son efectivos como tratamiento de segunda línea, especialmente para el control del dolor abdominal, pero en caso de ansiedad o depresión podrían usarse como primera línea de tratamiento.

Los ATC y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) modulan los niveles de serotonina y tienen efecto sobre la motilidad y nocicepción visceral, y tanto los ISRS como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) no han demostrado beneficio en pacientes con dispepsia funcional⁽⁶⁾. Estos medicamentos deben iniciarse en dosis bajas y preferiblemente en las noches, y deben irse titulando según la tolerancia para evitar efectos secundarios que pueden llevar a los pacientes a abandonar el tratamiento. El tiempo estimado de uso podría ser entre 6 y 12 meses; en algunos casos, según la evolución clínica, podrían mantenerse a más largo plazo, sobre todo si hay comorbilidades psiquiátricas que, al retirar estos medicamentos, podrían producir recaídas en estas patologías concomitantes⁽⁴⁾.

Antidepresivos tricíclicos

Entre los ATC, se encuentra la imipramina en dosis de 25 mg x 2 semanas y luego 50 mg hasta las 12 semanas, que

produce un alivio general satisfactorio de los síntomas de dispepsia global frente a placebo (63% frente a 36%), número necesario a tratar (NNT): 4, disminución en la puntuación global de dolor epigástrico, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad y vómitos, con mejoría en el estado de ánimo y ansiedad⁽⁶⁾. Deben usarse con precaución debido a sus efectos secundarios, iniciando con dosis bajas (10 mg/día) y se titulan lentamente hasta llegar máximo 30-50 mg/día^(4,5). Los efectos secundarios se describen en la (Tabla 1)⁽⁶⁾. La amitriptilina en dosis de 50 mg frente al escitalopram 10 mg frente a placebo x 10 semanas presentó una mejor respuesta en su grupo con mejoría global de los síntomas, aunque tanto la amitriptilina como el escitalopram mejoran la calidad de vida sin efectos adversos mayores (Tabla 2)⁽⁶⁾.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Uno de estos fármacos es la sertralina. En un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo se usó una dosis de 50 mg de sertralina por 8 semanas, con mejoría estadísticamente significativa en el índice medio de dispepsia, sin diferencia en la calidad de vida, ni resolución global subjetiva de síntomas, ni de depresión ni ansiedad. Los efectos secundarios son estreñimiento y agitación (Tabla 1)^(6,16).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

La venlafaxina es uno de estos fármacos. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se administró la venlafaxina en dosis de 75 mg día x 2 semanas y luego 150 mg día x 4 semanas y 75 mg/día por las últimas 2 semanas. Como resultado, no hubo mejoría frente a placebo, ni en gravedad de los síntomas, ni en la cantidad de síntomas, ni en la ansiedad, depresión o calidad de la salud^(6,16).

Antidepresivo tetracíclico

La mirtazapina ha demostrado efectos en la relajación del fondo gástrico, la saciedad temprana, la tolerabilidad de los alimentos, la mejoría de la calidad de vida, la recuperación de peso y la mejoría de los síntomas depresivos y de somatización^(6,7). En un estudio aleatorizado controlado por placebo, la mirtazapina en dosis de 15 mg x 8 semanas redujo las puntuaciones de gravedad de los síntomas de dispepsia y mejoró la saciedad temprana, pero no hubo diferencia en los síntomas cardinales de dispepsia funcional incluidos la plenitud, el aumento de peso y la tolerancia a volúmenes de nutrientes, ni tampoco tuvo efecto en el vaciamiento gástrico. Mejoró la calidad de vida y la ansiedad gastrointestinal, pero no se modificaron la ansiedad ni la depresión⁽⁶⁾. Entre los efectos

Tabla 1. Efectos secundarios de los neuromoduladores

Grupo	Medicamento	Efectos secundarios
ATC	Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina	Sedación, estreñimiento, hipotensión, boca seca, náusea, arritmias, ganancia de peso, disfunción sexual, prolongación del QT ⁽⁶⁻⁹⁾
ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina	Agitación, diarrea, insomnio, sudores nocturnos, cefalea, pérdida de peso, disfunción sexual, somnolencia, boca seca, cefalea ^(8,9)
IRSN	Duloxetina	Náusea, agitación, mareo, trastornos del sueño, fatiga, disfunción hepática ^(8,9)
Antipsicóticos atípicos	Quetiapina	Sedación, somnolencia, boca seca, síndrome metabólico, arritmias cardiacas, alteraciones de la función hepática, ganancia de peso, diabetes ^(8,9)
Ligandos delta	Gabapentina, pregabalina	Sedación, cefalea, vértigo, mareo, fatiga, ganancia de peso, edema periférico ^(8,10,11)
Antidepresivo tetracíclico	Mirtazapina	Aumento de peso y aumento de apetito, boca seca, náuseas estreñimiento, vómito ⁽⁶⁻⁸⁾
Antipsicóticos	Levosulpirida	Somnolencia leve ^(6,7)
Ansiolíticos	Buspirona	Sedación, cefalea, vértigo ^(6,7)

Adaptada de: Bosman L, et al. 2023⁽⁶⁾; Wauters L, et al. 2020⁽⁷⁾; Drossman DA, et al. 2018⁽⁸⁾; Younger J, et al. 2014⁽⁹⁾; Rao SSC, et al. 2016⁽¹⁰⁾; Carrington EV, et al. 2020⁽¹¹⁾.

secundarios se encontraron el aumento de peso y de apetito, náuseas, vómito, boca seca y estreñimiento⁽¹⁶⁾.

Antipsicóticos

La levosulpirida en dosis de 25 mg una vez por día, frente a placebo, demostró una mejoría significativa y mayor eficacia de mejoría en síntomas dispépticos y en dismotilidad, así como reducción del tiempo de vaciamiento gástrico, aunque se informó somnolencia leve. Se ha evaluado el efecto de la levosulpirida en el vaciamiento gástrico frente a placebo, y se encontró que reduce el dolor y la distensión superior abdominales, la saciedad precoz, las náuseas y los vómitos, sin efectos secundarios reportados. Las guías británicas de dispepsia funcional recomiendan dar explicación cuidadosa sobre su uso y sobre el perfil de efectos secundarios⁽⁴⁾.

Agentes ansiolíticos

La buspirona, antagonista del receptor de serotonina 1-A, relaja el cuerpo gástrico y mejora la acomodación gástrica, y de este modo reduce significativamente los síntomas generales de la dispepsia funcional y síndrome de distensión posprandial^(6,7). En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo se observó una reducción de la gravedad de los síntomas de dispepsia, así como una disminución significativa de la plenitud y la distensión posprandial⁽⁷⁾.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII) comienza explicando la condición, dada la historia natural benigna, y la educación a los pacientes sobre la utilidad y seguridad de las pruebas diagnósticas y las opciones de tratamiento. Este debe ser según el tipo de síntoma y la gravedad^(12,17-20). Se orienta al control del dolor como síntoma predominante y al manejo de los otros síntomas, ya sean estreñimiento, diarrea, alternancia de estos dos y síntomas adicionales como la distensión, que es frecuente en todos los tipos de SII. Es por esto que se cuenta con procinéticos, secretagogos, laxantes, analgésicos antiespasmódicos, entre otros^(8,18). El manejo del dolor requiere de sinergias entre medicamentos que actúen de manera periférica haciendo neuromodulación a este nivel, como los antiespasmódicos, secretagogos, agonistas/antagonistas opiáceos, antagonistas de los receptores de serotonina y de acción central, entre los que aparecen los mejor conocidos como *neuromoduladores*, que se desarrollan más adelante⁽¹⁹⁾.

Primera línea de tratamiento

En el dolor moderado a grave, el uso de ATC presenta la evidencia más sólida. Un metaanálisis en red reciente demostró que los ATC se clasificaron en el primer lugar en eficacia para la mejoría del dolor entre las semanas 4 y 12

Tabla 2. Resumen de uso de neuromoduladores para cada condición clínica

Condición clínica	Fármaco	Dosis	Tipo de estudio	Efectos
Dispepsia funcional	Antidepresivos tricíclicos			
	Imipramina	25 mg x 2 semanas	ECCA ^(6,7)	Alivio de la dispepsia global, mejoría de la ansiedad
		50 mg x 12 semanas		
	Amitriptilina	50 mg/día x 4 semanas frente a placebo	ECCA cruzado ^(6,7)	Disminución de los síntomas GI en 4 semanas
		Amitriptilina 50 mg Escitalopram 10 mg	ECCA ^(6,7)	Alivio: 40% con placebo, 53% con amitriptilina, 38% con escitalopram
	ISRSN			
	Venlafaxina	75 mg x 2 semanas, 150 mg x 4 semanas	ECCA DC cruzado con placebo ^(6,7)	No hubo diferencia significativa en los síntomas frente a placebo
	ISRS			
	Sertralina	50 mg/día por 8 semanas	EEC DC con placebo ^(6,7)	Mejoría en el índice de dispepsia, sin cambios en los síntomas globales
	Antidepresivo tetracíclico			
Mirtazapina	15 mg por 8 semanas	EEC a DC con placebo ^(6,7,12)	Aumento de peso, mayor tolerabilidad a nutrientes	
Antipsicóticos				
Levosulpirida	25 mg/día	ECC frente a placebo ^(6,7)	Alivio general de los síntomas, mejoría del tiempo de vaciamiento	
Agentes ansiolíticos				
Buspirona	20-30 mg/día x 4 semanas	ECCA con placebo ^(6,7,12)	Alivio de dispepsia, de plenitud y distensión posprandial	
SII	ATC	25-100 (150) mg	Metaanálisis en red ⁽¹⁹⁾	Primeros en eficacia para la mejoría del dolor entre las semanas 4 y 12 (RR 0,53; 95% IC: 0,34-0,83)
	Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina		RS y M, 12 específicos para ATC ⁽¹⁹⁾	RR para mejoría de síntomas de 0,65 (IC: 0,55-0,77); NNT: 4,5
	ISRS			
	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina	Dosis de rango psiquiátrico: citalopram 10-20 mg; escitalopram 20 mg/día; fluoxetina 20 mg/día; paroxetina 20 mg/día; sertralina 50 mg 8 semanas	RS M, 7 específicos para ISRS ⁽¹⁹⁾	RR para la mejoría de síntomas de 0,68 (IC: 0,51-0,91); NNT: 5
	IRSN			
	Duloxetina 30-90 mg Venlafaxina 225 mg		Serie de casos ⁽¹⁹⁾	40% alcanza la reducción de puntajes de dolor
Antipsicóticos atípicos				
	Quetiapina 25-100 mg		Reportes de casos ⁽¹⁹⁾	Mejoría del dolor e insomnio
	Olanzapina 2,5-10 mg		Reportes de casos ⁽¹⁹⁾	Mejoría si hay diarrea
Dolor abdominal central mediado	ATC		RS M ^(13,14)	RR para mejoría de los síntomas de 1,36 (IC: 1,07-1,71); NNT: 4,5
	Duloxetina	30-60 mg	Estudios de cohorte ⁽¹⁵⁾	Disminución del dolor
	Pregabalina	75-225 mg	ECC ⁽¹⁰⁾	Mejoría en la escala de dolor y calidad de vida
Dolor anal funcional	ATC		Serie de casos ^(10,11)	Disminución del dolor
	Gabapentina		Serie de casos ^(10,11)	Disminución del dolor

ATC: antidepresivos tricíclicos; CM: centralmente mediado; ECC A: experimento clínico controlado aleatorizado; EEC DC: experimento clínico controlado doble ciego; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; RS M: revisión sistemática y metaanálisis; SII: síndrome de intestino irritable; TC: terapia conductual. Adaptada de: Bosman L, et al. 2023⁽⁶⁾; Wauters L, et al. 2020⁽⁷⁾; Rao SSC, et al. 2016⁽¹⁰⁾; Carrington EV, et al. 2020⁽¹¹⁾; Engsbro AL, et al. 2021⁽¹²⁾; Ford AC, et al. 2019⁽¹³⁾; Kilgallon E, et al. 2019⁽¹⁴⁾; Yang H, et al. 2021⁽¹⁵⁾; Black CJ, et al. 2020⁽¹⁹⁾.

(RR 0,53; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,34-0,83)⁽¹⁹⁾. Debido a su complejo mecanismo de acción, sus propiedades terapéuticas pueden venir de lo buscado, así como de sus efectos adversos; por ejemplo, sedación para tratar el insomnio o incremento del tránsito intestinal para manejar la diarrea^(8,9). En cuanto a los fármacos de este grupo, se puede decir que:

- La amitriptilina y la imipramina (aminas terciarias) producen más frecuentemente efectos colaterales por sus mayores efectos antimuscarínicos y antihistamínicos.
- La desipramina y la nortriptilina son aminas secundarias con menores efectos antihistamínicos y antimuscarínicos que la amitriptilina.
- La dosis se encuentra entre 25 y 10 mg/día o incluso hasta 150 mg/día, pero son los efectos adversos en relación con el beneficio (índice terapéutico) los que determinan la dosis final^(8,9).

Los ISRSN tienen evidencia de uso colateral por el uso en otras condiciones como dolor dorsal, cefalea y fibromialgia que coexisten con SII. Tienen menores efectos adversos que los ATC y se pueden usar cuando los efectos de estos son pobremente tolerados. Es importante aclarar que esto se debe al efecto serotoninérgico y la carencia de efectos antimuscarínicos, lo que a su vez hace este grupo útil en el manejo cuando el estreñimiento y la depresión son parte del cuadro de SII^(8,9).

En esta primera línea de tratamiento también se encuentran los ISRS, que son útiles especialmente cuando la ansiedad, la depresión, las características obsesivas y fóbicas son centrales al lado de los síntomas de SII, y es primordial aclarar que no ayudan en el manejo del dolor sino de los síntomas globales, por lo que se usan en dosis de rango psiquiátrico⁽⁸⁾.

Segunda línea de tratamiento

Fármacos como la olanzapina y la quetiapina son considerados antipsicóticos atípicos, producen menos efectos extrapiramidales y se usan como cotratamiento en el manejo de dolor abdominal en SII. La quetiapina tiene múltiples efectos en diferentes receptores: D₂, 5-HT_{2A}, antagonista del receptor H₁, parcial del 5-HT_{1A}, afinidad de α_1 y α_2 , así como inhibición de la recaptación de noradrenalina por uno de sus metabolitos (N-desalquilquetiapina). Tiene efectos en el dolor asociado a fibromialgia y se usa en dosis bajas (25-200 mg/día en alteraciones del eje I-C). La olanzapina ha sido más estudiada en el manejo de dolor crónico asociado a fibromialgia y cefalea en dosis de 2,5-10 mg/día. Los efectos adversos están descritos en la **Tabla 1**⁽⁸⁾.

Los deltas ligados son otro grupo de neuromoduladores periféricos que bloquean la subunidad $\alpha_2\delta$ de canales de

calcio sensibles al voltaje de las neuronas; estos incluyen la gabapentina y la pregabalina, cuyos estudios demuestran la reducción de la hipersensibilidad visceral en SII. La coexistencia de SII con fibromialgia y dolor abdominal parietal podrían ser un escenario para esta alternativa^(8,9).

Finalmente, hay un espacio para la naltrexona en dosis baja (4,5 mg/día), que es una opción en dolor crónico, lo cual puede extrapolarse al SII. Su efecto analgésico al parecer no solo se explica por el antagonismo opiáceo, sino también por un efecto antiinflamatorio y neuroprotector a través de las células de la microglía⁽⁹⁾.

SÍNDROME DE DOLOR ABDOMINAL CENTRALMENTE MEDIADO

El manejo del síndrome de dolor abdominal centralmente mediado (SDACM) requiere de establecer una relación médico-paciente eficaz, proponer objetivos de tratamiento y basarlo según la gravedad de los síntomas, ofreciendo la posibilidad de combinación de opciones de tratamiento, incluidos tratamientos farmacológicos o psicológicos⁽²¹⁻²³⁾. El tratamiento médico es más eficaz en el contexto de un paciente con una buena relación médico-paciente y un plan integral de tratamiento biopsicosocial⁽²⁴⁾. Existe poca información basada en evidencia de estudios diseñados específicamente para el tratamiento de SDACM, razón por la que los conceptos son genéricos y similares a los cuadros dolorosos de los trastornos de la interacción cerebro-intestino (TICI), como el SII. Por tanto, los siguientes aportes son basados especialmente en SII y estudios de SII particularmente graves⁽²¹⁾.

Antidepresivos tricíclicos

Doce ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evaluaron la eficacia y la seguridad de los ATC para el tratamiento de pacientes con SII. De los pacientes que recibieron terapia activa, el 63,8% de los asignados al azar al tratamiento activo mejoraron. El NNT con los ATC fue de 4,5 (IC 95%: 3,5-7). Las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluaron el efecto de la terapia antidepresiva sobre el dolor abdominal^(13,19). Los antidepresivos tenían más probabilidades de mejorar síntomas de dolor abdominal que el placebo; sin embargo, los efectos benéficos se debieron a la terapia con ATC, no a los ISRS, y mostró que los ATC mejoraron los síntomas globales en pacientes con SII en relación con el placebo (riesgo relativo [RR]: 1,36; IC 95%: 1,07-1,71). El NNT con los ATC fue de 4,5 (IC 95%: 3,5-7)⁽¹⁴⁾. Una reciente guía clínica de manejo del SII recomienda que los ATC se usen para tratar los síntomas globales del SII, como recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada⁽²⁵⁾.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

En dos estudios de cohorte^(14,26), específicamente para pacientes con SDACM se aprecia una respuesta favorable con la duloxetina en dosis inicial de 30 mg/día para la mejoría del dolor, en comparación con varias intervenciones (ATC, opioides, gabapentina) ($p = 0,003$)^(14,26).

Pregabalina

En un ensayo clínico controlado (ECC) con 107 pacientes con SDACM comparó las puntuaciones de calidad de vida (PHQ-15) y de la escala de dolor (GAD-7) y encontró que los pacientes aceptan la pregabalina en dosis de 75 mg, tres veces al día, o un régimen combinado de pregabalina y pinaverio, con una disminución del dolor mayor que la de los receptores de bromuro de pinaverio ($p = 0,0002$ frente a $p = 0,0033$)⁽²⁷⁾.

Otros agentes

Se realizó un ECA prospectivo para explorar la eficacia a corto plazo del analgésico local (lidocaína) y del analgésico

sico opioide (sufentanilo) en 130 pacientes con SDACM y ambos mostraron eficacia negativa durante la observación a corto plazo, sin que el bloqueador de los receptores opioides (sufentanilo) empeorara los síntomas⁽¹⁵⁾. Con respecto a las dosis y efectos secundarios de los medicamentos mencionados (**Tabla 3**).

DOLOR ANORRECTAL FUNCIONAL

En el dolor anorrectal funcional hay tres tipos de desórdenes: el síndrome del elevador del ano, el dolor inespecífico funcional y la proctalgia fugaz; su diferenciación clínica se basa en la duración del dolor y la presencia o no de sensibilidad anorrectal⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome elevador del ano (SEA) usualmente incluye estimulación eléctrica, terapia de *biofeedback* (para mejorar el esfuerzo de defecación ha demostrado ser eficaz en más del 90% a corto plazo) y relajantes musculares como metocarbamol, diazepam y ciclobenzaprina; las terapias de masaje del músculo elevador del ano y los baños de asiento también han mostrado utilidad⁽¹⁰⁾.

Tabla 3. Efectos secundarios de los medicamentos neuromodulares

Grupo	Medicamento	Efectos secundarios
ATC	- Amitriptilina - Imipramina - Desipramina - Nortriptilina	Sedación, estreñimiento, hipotensión, boca seca, náusea, arritmias, ganancia de peso, disfunción sexual, prolongación del QT ^(6,8,14,15)
ISRS	- Citalopram - Escitalopram - Fluoxetina - Paroxetina - Sertralina	Agitación, diarrea, insomnio, sudores nocturnos, cefalea, pérdida de peso, disfunción sexual, somnolencia, boca seca, cefalea ^(14,15)
IRSN	- Duloxetina	Náusea, agitación, mareo, trastornos del sueño, fatiga, disfunción hepática ^(14,15)
Antipsicóticos atípicos	- Quetiapina	Sedación, somnolencia, boca seca, síndrome metabólico, arritmias cardíacas, alteraciones función hepática, ganancia de peso, diabetes ^(14,15)
Ligandos Delta	- Gabapentina - Pregabalina	Sedación, cefalea, vértigo, mareo, fatiga, ganancia de peso, edema periférico ^(11,14,27)
Antidepresivo tetracíclico	- Mirtazapina	Aumento de peso y aumento de apetito, boca seca, náusea, estreñimiento, vómito ^(6,8,14)
Antipsicóticos	- Levosulpirida	Somnolencia leve ^(6,8)
Ansiolíticos	- Buspirona	Sedación, cefalea, vértigo ^(6,8)

ATC: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina. Adaptada de: Bosman L, et al. 2023⁽⁶⁾; Drossman DA, et al. 2018⁽⁸⁾; Carrington EV, et al. 2020⁽¹¹⁾; Kilgallon E, et al. 2019⁽¹⁴⁾; Yang H, et al. 2021⁽¹⁵⁾; Xu R, et al. 2023⁽²⁷⁾.

Los enfoques terapéuticos en neuromodulación del síndrome del músculo elevador del ano y el dolor anorrectal funcional inespecífico incluyen medidas como: antidepresivos tricíclicos en dosis baja, gabapentina y ciclobenzaprina. Sin embargo, no hay estudios clínicos controlados sobre estos manejos, pero se sugieren ATC en pacientes que coexisten con ansiedad⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONES

Luego de hacer una revisión de la literatura de cada TICL, se seleccionaron aquellos estudios clínicos (revisiones sistemáticas, ECC o, en general, la mejor evidencia disponible según cada caso) con los que se pudieron proponer dife-

rentes opciones terapéuticas para la modulación del dolor y también para obtener algunos beneficios de los efectos terapéuticos de este tipo de medicamentos en los pacientes.

En general, es llamativo por su uso inicial con dosis bajas, así como también por la posibilidad de aumentar la dosis progresivamente y la combinación de algunos subgrupos de medicamentos o su utilización simultánea con psicoterapia dirigida a los síntomas gastrointestinales, pero sobre todo se insiste en la consideración de los efectos colaterales y las interacciones de estos.

También resulta clara la necesidad de una mayor cantidad de ECC a futuro que permitan obtener una evidencia de mayor calidad para poder asegurar la recomendación del uso de estos medicamentos en cada caso.

REFERENCIAS

1. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):467-79. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.002>
2. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47-61. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01843-7>
3. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>
4. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, Aziz I, Eugenicos MP, Houghton LA, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697-723. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327737>
5. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>
6. Bosman L, Wauters L, Vanuytsel T. Neuromodulating agents in functional dyspepsia: a comprehensive review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023;86(1):49-57. <https://doi.org/10.51821/86.1.10998>
7. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591-600. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>
8. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szegedy E, Törblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>
9. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol*. 2014;33(4):451-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2517-2>
10. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1430-1442.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>
11. Carrington EV, Popa SL, Chiarioni G. Proctalgia Syndromes: Update in Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(7):35. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00768-0>
12. Engsbro AL, Begtrup LM, Haastrup P, Storsveen MM, Bytzer P, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is safe and saves endoscopies in patients with irritable bowel syndrome: A five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14004. <https://doi.org/10.1111/nmo.14004>
13. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5>
14. Kilgallon E, Vasant DH, Green D, Shields PL, Hamdy S, Lal S, et al. Chronic continuous abdominal pain: evaluation of diagnostic features, iatrogenesis and drug treatments in a cohort of 103 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1282-92. <https://doi.org/10.1111/apt.15241>
15. Yang H, Chen H, Hu B. Evaluation of the short-term efficacy of local analgesic (lidocaine) and opioid analgesic (sufentanil) on patients with centrally mediated abdominal pain syndrome: a randomized controlled trial. *Therap Adv*

- Gastroenterol. 2021;14:17562848211021783.
<https://doi.org/10.1177/17562848211021783>
16. Zhou W, Li X, Huang Y, Xu X, Liu Y, Wang J, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotropic drugs for functional dyspepsia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(20):E26046.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026046>
 17. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
 18. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
 19. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):117-31.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30324-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30324-3)
 20. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117-1126. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325214>
 21. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, et al. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1408-19.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.034>
 22. Grover M, Drossman DA. Functional abdominal pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):391-8.
<https://doi.org/10.1007/s11894-010-0125-0>
 23. Sperber AD, Drossman DA. Review article: The functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):514-24.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x>
 24. Drossman DA. 2012 David Sun lecture: helping your patient by helping yourself-how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):521-8.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.56>
 25. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17-44.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
 26. Tang Y, Song J, Zhu Y, Chen H, Yao W, Zou D. Analysis of clinical characteristics of centrally mediated abdominal pain syndrome, exploration of diagnostic markers and its relationship with the efficacy of duloxetine treatment. *Medicine*. 2022;101(48):E32134.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032134>
 27. Xu R, Wang Y, Han W. Randomized clinical trial: the effects of pregabalin for centrally mediated abdominal pain syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:175628482311523.
<https://doi.org/10.1177/17562848231152334>